

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Dezember 2001 (13.12.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/94018 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01L 3/00**

Olaf [DE/DE]; Am Felde 146, 22765 Hamburg (DE).
KABAKCI, Ahmet [TR/TR]; Kortei Korusu 9/4, 80810
Istanbul-Bebek (TR).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/06327**

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Juni 2001 (02.06.2001)

(74) Anwälte: **VON KIRSCHBAUM, Alexander** usw.; De-
ichmannhaus am Dom, Bahnhofsvorplatz 1, 50667 Köln
(DE).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): CA, JP, US.

(30) Angaben zur Priorität:
100 28 323.3 7. Juni 2000 (07.06.2000) **DE**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **EVOTEC BIOSYSTEMS AG** [DE/DE]; Schnack-
en-burgallee 114, 22525 Hamburg (DE).

Veröffentlicht:

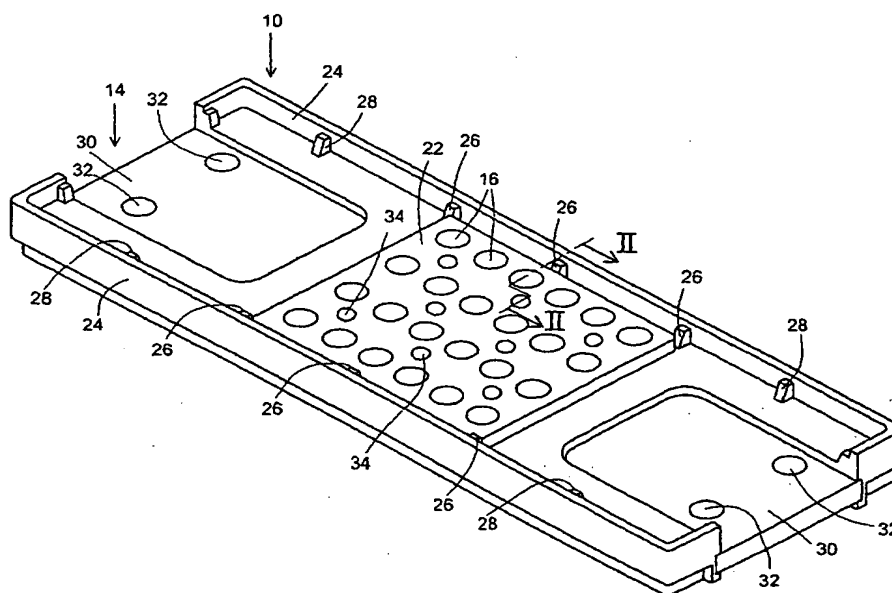
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SOLLBÖHMER,**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MICRO-TITRE PLATE OR CHIP WITH AN EMBEDDED SUPPORT CORE

(54) Bezeichnung: MIKROTITTERPLATTE ODER CHIP MIT EINGEBETTETEM TRÄGERKERN



(57) Abstract: A sample support which is configured in the form of a titre plate or chip has a plastic support plate (10) and several recesses (16) for receiving samples. Said recesses (16) are sealed with a glass plate (12). According to the invention, a support core (14) surrounding the recesses (16) is embedded in the support plate (10) in order to prevent contraction during the process for producing the support plate (10). Said support core (14) is preferably a metal plate with areas (30) which have not been extrusion-coated, for use as contact surfaces. Heat can be introduced into the titre plate through these contact surfaces.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/94018 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Ein als Titerplatte oder Chip ausgebildeter Probenräger weist eine Trägersplatte (10) aus Kunststoff und mehrere Ausnehmungen (16) zur Aufnahme von Proben auf. Die Ausnehmungen (16) sind mit einer Glasplatte (12) verschlossen. Um Schrumpfungen während des Fertigungsprozesses der Trägersplatte (10) zu vermeiden, ist erfindungsgemäss in die Trägersplatte (10) ein die Ausnehmungen (16) umgebener Trägerskern (14) eingebettet. Bei dem Trägerskern (14) handelt es sich vorzugsweise um eine Metallplatte, die nicht umspritzte Bereiche (30) aufweist, die als Kontaktflächen dienen. Über diese Kontaktflächen kann Wärme in die Titerplatte eingeleitet werden.

MIKROTITERPLATTE ODER CHIP MIT EINGEBETTETEM TRÄGERKERN

Probenträger

Die Erfindung betrifft einen Probenträger zur Aufnahme von biologischen und/oder chemischen Proben mit einer mehrere Ausnehmungen aufweisenden flachen Trägerplatte. Hierdurch sind einzelne Vertiefungen in der Trägerplatte gebildet, die zur Aufnahme von Proben dienen.

Bei dem Probenträger handelt es sich beispielsweise um eine Titerplatte. Diese weist üblicherweise eine Trägerplatte mit durchgehenden Ausnehmungen auf, die durch eine Bodenplatte, beispielsweise eine Glasplatte, verschlossen sind.

Bei Titerplatten sind die einzelnen Ausnehmungen in der Trägerplatte in regelmäßigen Abständen zueinander angeordnet, um in die einzelnen Ausnehmungen mit Hilfe eines automatisierten Prozesses Proben einzufüllen und diese Proben anschließend automatisch untersuchen zu können. Insbesondere handelt es sich bei den in den Ausnehmungen aufgenommenen Proben um Kleinstproben mit einem Volumen von weniger als 1 μ l.

- 2 -

Beim automatischen Befüllen der Ausnehmungen sowie beim automatischen Untersuchen der Proben müssen insbesondere die Abstände der einzelnen Ausnehmungen zueinander exakt definiert sein, da die Titerplatte beispielsweise zu einer Pipette oder einem Messobjektiv, mit einer fest definierten Schrittweite bewegt werden muß. Bei entsprechend kleinen Ausnehmungen in der Titerplatte müssen die Toleranzen der Trägerplatte zu Realisierung eines automatischen Verfahrens kleiner als $\pm 100 \mu\text{m}$ sein. Insbesondere bei der optischen Analyse der Proben ist ferner eine hohe Planarität erforderlich. Die tolerierbaren Unebenheiten der Trägerplatte sind kleiner als $200 \mu\text{m}$.

Die Trägerplatten herkömmlicher Titerplatten werden vielfach aus chemisch inertem Kunststoffmaterial, wie Polypropylen, hergestellt. Anschließend wird die Trägerplatte mit der Bodenplatte versehen, um die Durchgangsausnehmungen in der Trägerplatte zu verschließen. Bei der Bodenplatte handelt es sich beispielsweise um eine Glasplatte oder eine durchsichtige Kunststofffolie. Trägerplatten aus Kunststoff weisen den Nachteil auf, dass Kunststoff beim Abkühlen schrumpft. Dies hat zur Folge, dass die Maßhaltigkeit der Trägerplatte häufig außerhalb der Toleranzbereiche liegt. Da die Stärke der Schrumpfung insbesondere auch von Umgebungsbedingungen beim Herstellungsprozess, wie beispielsweise der Luftfeuchtigkeit abhängig ist, variiert die Stärke der Schrumpfung, so dass die Schrumpfung nicht über eine einfache Materialzugabe ausgeglichen werden kann.

Ferner kann es sich bei den Probenträgern um Chips handeln. Chips weisen als Ausnehmungen üblicherweise eine oder mehrere

- 3 -

Kanäle, bei denen es sich beispielsweise um Kapillarkanäle und ggf. ein oder mehrere Flüssigkeitsreservoirs handeln kann, auf. Beispielsweise kann es sich um mikrofluidische Chips mit vorzugsweise zwei Reservoirs handeln, die über einen Kanal miteinander verbunden sind. Zwischen den beiden Reservoirs findet ein Fluidaustausch statt, der durch geeignete Ventile, Membranen, osmotische Barrieren und/oder Ionensperren geregelt werden kann. Mit derartigen Chips kann beispielsweise das Mischverhalten von Flüssigkeiten, z.B. unter Einfluss elektromagnetischer Kräfte untersucht werden. Bekannte Chips sind aus Silizium oder Glas hergestellt. Aufgrund des starken Schrumpfungsverhaltens von Kunststoff können Chips nicht mit ausreichender Genauigkeit aus Kunststoff hergestellt werden.

Chips können ferner mehrere Eingangskanäle sowie eine Kanalanordnung zur Aufnahme und/oder Führung von Fluiden, Suspensionen oder Lösungen, einen oder mehrere Ausgangskanäle und mehrere Reservoirs aufweisen. In den Reservoirs kann Behandlungslösung zum Waschen, Kultivieren, Konservieren, Cryokonservieren etc. vorgesehen sein. Ferner können Chips Pumpvorrichtungen, wie Peristaltikpumpen, Spritzpumpen oder elektroosmotisch wirkende Fluid- und Partikelantriebe, aufweisen. Zusätzlich können Sensoren zur Bestimmung von Probeneigenschaften, wie beispielsweise der Temperatur, dem pH-Wert oder der Leitfähigkeit, vorgesehen sein.

Bekannt sind ferner Chips aus Silikonmaterial, insbesondere Silikonkautschuk, die bei Raumtemperatur gegossen werden, aushärten und nach dem Aushärten aus der Form gelöst werden. Diese Silikon-Chips können unmittelbar nach dem Lösen aus der Form verwendet werden. Verfahrensbedingt treten hierbei keine

- 4 -

oder nur sehr geringe Schrumpfungen auf. Silikon-Chips können jedoch nur in relativ großen Strukturgrößen hergestellt werden. Es ist nicht möglich, bei Silikon-Chips Kanalabmessungen von weniger als 10 nm herzustellen. Ferner weisen Silikon-Chips den Nachteil auf, dass größere Hohlräume sich auf Grund des Eigengewichts der Wandungen verformen.

Aufgabe der Erfindung ist es die Maßhaltigkeit eines Probenträgers und insbesondere die Planarität von Titerplatten zu verbessern.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß durch einen Probenträger mit den Merkmalen des Anspruchs 1 bzw. durch ein Verfahren zur Herstellung des Probenträgers mit den Merkmalen des Anspruchs 13.

Erfindungsgemäß ist in die Trägerplatte des Probenträgers ein die Ausnehmungen der Trägerplatte umgebener Trägerkern eingebettet. Der Trägerkern besteht aus höherschmelzendem Material als der Kunststoff der Trägerplatte. Bei der Herstellung der Trägerplatte, die beispielsweise durch Umspritzen des Trägerkerns mit einer Kunststoffschicht, vorzugsweise Polypropylen oder Silikon, erfolgt, wird der Trägerkern von der Kunststoffschicht umgeben. Hierbei ist der Trägerkern zumindest im Bereich der Ausnehmungen der Trägerplatte vollständig von Kunststoff umgeben. Aufgrund des Vorsehens eines Trägerkerns, der bei der Herstellung nicht aufschmilzt, ist die Kunststoffschicht erheblich dünner als bei herkömmlichen Trägerplatten. Dies führt dazu, dass eine geringere Schrumpfung stattfindet. Der erfindungsgemäße Probenträger weist somit eine erheblich genauere Maßhaltigkeit

- 5 -

auf, so dass es möglich ist, auch geringe Toleranzen einzuhalten.

Das Vorsehen eines Trägers aus höherschmelzendem Material hat ferner den Vorteil, dass die Stabilität des Probenträgers erhöht wird. Der Probenträger kann somit bei automatischen Untersuchungsverfahren nicht so leicht verbogen werden, wie beispielsweise bekannte Titerplatten. Dies hat den Vorteil, dass die Positionen der einzelnen Ausnehmungen des Probenträgers nicht durch die Einwirkung von äußeren Kräften beeinträchtigt werden.

Durch das erfindungsgemäße Vorsehen eines Trägerkerns in einem Chip ist es möglich, Chips aus Kunststoff herzustellen, da eine ausreichende Maßhaltigkeit erzielt werden kann. Dies hat den Vorteil, dass als Kunststoff Polypropylen, das aufgrund seiner chemischen Inertheit bevorzugt ist, verwendet werden kann. Durch den erfindungsgemäßen Aufbau eines Kunststoffchips mit höherschmelzendem Kern ist ein unzerbrechlicher Chip geschaffen. Dies hat bei der Handhabung, insbesondere in automatisierten Prozessen, erhebliche Vorteile. Auch wenn der Kern aus zerbrechlichem Material besteht, ist dieses durch die Kunststoffummantelung ausreichend geschützt.

Durch das erfindungsgemäße Vorsehen eines Trägerkerns aus einem höherschmelzenden Material ist es ferner möglich, auch Silikon-Chips herzustellen, da durch den Trägerkern die Stabilität des Silikons, insbesondere des Silikonkautschuks, erhöht wird, so dass sich die Chipstruktur nicht mehr auf Grund ihres Eigengewichts verformt. Auch ist durch den Trägerkern

- 6 -

vermieden, dass der erfindungsgemäße Chip sich während der manuellen oder automatischen Handhabung verformt.

Bei herkömmlichen Titerplatten treten bei Temperaturschwankungen starke Spannungen auf, da die thermischen Ausdehnungskoeffizienten z.B. des Kunststoffes der Trägerplatte und des Glases der Bodenplatte sich unterscheiden. Dies führt zu Verformungen der Titerplatte. Erfindungsgemäß kann der Wärmeausdehnungskoeffizient des Trägerkerns so gewählt werden, dass er dem Wärmeausdehnungskoeffizienten der Bodenplatte entspricht, bzw. diesem ähnlich ist. Hierdurch werden die, aufgrund von Temperaturschwankungen in der Titerplatte entstehenden Spannungen erheblich reduziert. Dies gilt beispielsweise auch für auftretende thermische Spannungen, die beim Befestigen einer als Bodenplatte dienenden Folie auftreten, wenn diese auf die Trägerplatte aufgeschweißt wird.

Vorzugsweise ist jede Ausnehmung der Trägerplatte von dem Trägerkern umgeben. Hierdurch wird die Schrumpfung der Trägerplatte beim Abkühlen weiter verringert.

Als Trägerkern kann beispielsweise ein Geflecht oder Netz aus hartem Kunststoff oder Metall vorgesehen werden. Der Trägerkern kann Glas, Halbleiter, insbesondere Silizium, dotiertes Silizium, Keramik oder dotierte Keramik aufweisen. Derartige Kerne sind insbesondere bei Chips vorteilhaft. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Trägerkern um eine Metallplatte. Die Metallplatte weist Öffnungen auf, die zu denen in der Trägerplatte vorgesehenen Ausnehmungen korrespondieren. Dies ist beispielsweise bei Titerplatten erforderlich, da sich die Ausnehmungen durch die gesamte Trägerplatte erstrecken und

- 7 -

somit nicht durch den Trägerkern unterbrochen werden. Bei Chips kann der Trägerkern auch so ausgebildet sein, dass er sowohl seitlich neben als auch unter der Ausnehmung vorgesehen ist.

Die Öffnungen des Trägerkerns sind vorzugsweise in ihren Abmessungen geringfügig größer als die Ausnehmungen der Trägerplatte. Hierdurch kann eine sehr dünne Wandstärke der Ausnehmungen erzielt werden, so dass der Kunststoff der Trägerplatte insbesondere in diesem Bereich keiner oder nur äußerst geringer Schrumpfung unterworfen ist. Die Wandstärke der Ausnehmungen beträgt vorzugsweise 0,1 - 0,7 mm. Besonders bevorzugt ist eine Wandstärke von 0,2 - 0,5 mm.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird ein thermisch leitfähiger Kern, wie beispielsweise eine Metallplatte in die Trägerplatte eingebettet. Bei dieser Ausführungsform hat der Trägerkern freiliegende Kontaktflächen, d. h. Bereiche, die nicht mit dem Kunststoff der Trägerplatte umgeben sind. Über diese Kontaktflächen kann Wärme in die Titerplatte eingeleitet und/oder abgeleitet werden. Hierdurch ist eine einfache und gezielte Erwärmung oder Kühlung des Probenträgers möglich. Insbesondere ist es möglich, dem Probenträger einen Temperaturgradienten aufzuprägen, so dass ein Probenträger in einem vorgegebenen zeitlichen Verlauf erwärmt oder gekühlt werden kann. Es ist möglich, beispielsweise über die Länge des Probenträgers diesem eine sich z.B. in Längsrichtung ändernde Temperatur aufzuprägen. Die Erwärmung des Probenträgers kann beispielsweise durch Einkoppeln von Wirbelströmen oder durch Kontakt von Wärmeelementen mit den Kontaktflächen erfolgen. Sowohl zum Erwärmen als auch zum Kühlen ist es bei der erfindungsgemäßen

- 8 -

Titerplatte nicht erforderlich, die Titerplatte in einem geschlossenen Gehäuse anzuordnen und den gesamten Innenraum dieses Gehäuses zu erwärmen bzw. zu kühlen.

Das Vorsehen eines metallischen Trägerkerns hat ferner den Vorteil, dass dieser magnetisch sein kann, bzw. magnetisierbar ist. Es ist somit beispielsweise über die Kontaktflächen möglich, den Probenträger mittels eines magnetischen Greifers in einem automatischen Untersuchungsverfahren zu bewegen. Ebenso kann ein Probenträger mit Hilfe magnetischer Fördersysteme auf einfache Weise bewegt werden. Dies hat den Vorteil, dass die Sterilität des Probenträgers verbessert ist, da zum Transport kein Kontakt mit den Probenträgern erforderlich ist. Ebenso ist es bei derartigen Probenträgern möglich ein magnetisches Deckelsystem vorzusehen.

Durch das erfindungsgemäß Vorsehen des Trägerkerns können Probenträger mit hochwertiger planarer Oberfläche realisiert werden. Es ist daher möglich, zum Transport der Probenträger Saugnäpfe zu verwenden. Hierbei erfolgt der Transport über an die Saugnäpfe angelegten Unterdruck.

Zum Transport des Probenträgers kann dieser auch im Querschnitt prismaartige Ansätze aufweisen, die vorzugsweise im Randbereich des Probenträgers vorgesehen sind. Durch das Vorsehen prismaartiger Ansätze erfolgt ein automatisches Zentrieren des Probenträgers in einem entsprechend ausgebildeten Greifer. Ebenso kann der Probenträger kugelförmige Ausnehmungen aufweisen, in die an dem Greifer vorgesehene Kugeln eingreifen. Dies führt ebenfalls zu einer automatischen Zentrierung.

- 9 -

Wenn es sich bei dem Probenträger um eine Titerplatte handelt, kann diese auch einstückig ausgebildet sein. Es ist hierbei beispielsweise in einem einzigen Spritzvorgang möglich, den Trägerkern mit Kunststoff zu umspritzen und hierbei gleichzeitig die Trägerplatte sowie die Bodenplatte herzustellen.

Um auch bei dicken Probenträgern das Schrumpfen der Probenträger zu vermeiden, sind bei dicken Probenträgern vorzugsweise mehrere im Wesentlichen parallel zueinander angeordnete Platten als Trägerkern vorgesehen. Hierbei handelt es sich vorzugsweise wiederum um Metallplatten. Diese können insbesondere in Form einer Sandwichstruktur in dem Probenträger angeordnet sein, so dass zwischen den einzelnen Platten des Trägerkerns der Kunststoff des Probenträgers oder ein anderes Material vorgesehen ist. Hierbei ist es auch möglich zwischen den einzelnen Platten Material mit geeigneten thermischen Ausdehnungskoeffizienten vorzusehen, um Spannungen in dem Probenträger zu vermeiden.

Zur Herstellung des vorstehend beschriebenen Probenträgers wird der Trägerkern vorzugsweise mit Kunststoff beispielsweise Polypropylen umspritzt, so dass eine Trägerplatte mit eingebettetem Trägerkern entsteht. Der Trägerkern ist hierbei im Bereich der Ausnehmungen der Trägerplatte vollständig von Kunststoff umgeben. In angrenzenden Bereichen ist je nach Ausführungsform eine Umgebung von Kunststoff nicht erforderlich bzw. beim Vorsehen von Kontaktflächen auch nicht erwünscht. Handelt es sich bei dem Probenträger um eine Titerplatte, wird anschließend an der Trägerplatte die Bodenplatte befestigt.

- 10 -

Wenn es sich bei der Bodenplatte um eine Glasplatte handelt, wird diese vorzugsweise aufgeklebt. Werden als Bodenplatte Kunststofffolien verwendet, erfolgt die Befestigung vorzugsweise durch Aufschweißen.

Vorzugsweise erfolgt die Herstellung im Spritzgussverfahren, wobei der Trägerkern vor dem Umspritzen in eine Spritzgussform eingelegt wird.

Handelt es sich bei dem Trägerkern um eine Metallplatte wird diese vorzugsweise durch Stanzen hergestellt.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand bevorzugter Ausführungsformen unter Bezugnahme auf die anliegenden Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 eine schematisch perspektivische Ansicht einer bevorzugten Ausführungsform des Probenträgers von unten ohne Bodenplatte,

Fig. 2 eine Schnittansicht entlang der Linie II-II in Fig. 1 mit Bodenplatte,

Fig. 3 eine schematische perspektivische Ansicht eines Chips und

Fig. 4
bis 7 beispielhaft unterschiedliche Chipstrukturen.

- 11 -

Die in Fig. 1 dargestellte Trägerplatte 10 ist ohne Bodenplatte 12 (Fig. 2), bei der es sich beispielsweise um eine Glasplatte handelt, dargestellt. Die Trägerplatte 10 weist einen in diese eingebetteten Trägerkern 14, in Form einer Metallplatte auf. Die Metallplatte 14 weist dieselbe Länge wie die Trägerplatte 10 auf. Im mittleren Bereich der Trägerplatte 10 sind Ausnehmungen 16 zur Aufnahme von Proben vorgesehen. Die Ausnehmungen 16 erstrecken sich über die gesamte Höhe der Trägerplatte 10. Es handelt sich somit um Durchgangsausnehmungen. Dementsprechend weist die Metallplatte 14 zu den Ausnehmungen 16 korrespondierende Öffnungen 18 (Fig. 2) auf. Der Durchmesser der kreisrunden Öffnungen 18 ist geringfügig größer als der Durchmesser der Ausnehmungen 16. Hierdurch weisen die Ausnehmungen 16 im Bereich der Metallplatte 14 eine dünne Wandung 20 auf. Die Ausnehmungen 16 sowie die korrespondierenden Öffnungen 18 können auch eine andere, beispielsweise achteckige, Form haben. Ebenso können die Ausnehmungen 16 und die Öffnungen 18 konisch ausgebildet sein. Die Wandstärke der Wandung 20 ist hierbei möglichst stets gleich dick.

Die Ausnehmungen 16 sind regelmäßig angeordnet. Im dargestellten Ausführungsbeispiel handelt es sich um vier Zeilen mit jeweils sechs Ausnehmungen 16, so dass das dargestellte Ausführungsbeispiel der Titerplatte vierundzwanzig Ausnehmungen aufweist. Andere übliche Formate weisen beispielsweise 96, 384, 1536, 2080 oder 3456 Ausnehmungen auf. Sämtliche Ausnehmungen 16 weisen denselben Durchmesser auf.

Zum Verschließen der Ausnehmungen 16 ist auf die Oberfläche 22 die Glasplatte 12 angebracht. Das Befestigen der Glasplatte 12

- 12 -

auf der Oberfläche 22 erfolgt beispielsweise durch Aufkleben. Zur genauen Lagebestimmung der Glasplatte 12 sind an den Rahmenteilern 24, die an den Längskanten der Trägerplatte 10 vorgesehen sind, Ansätze 26 vorgesehen. Hierdurch ist ein Verrutschen der Glasplatte 12 beim Aufkleben vermieden, so dass die Glasplatte im Bereich der Ausnehmungen 16 nicht durch Klebstoff verunreinigt werden kann.

Die Höhe der Rahmenteilern 24 ist so gewählt, dass die Rahmenteilern 24 auch bei eingeklebter Glasplatte über diese vorstehen. Hierdurch ist es möglich mehrere Titerplatten aufeinander zu stapeln, ohne dass eine Glasplatte 12 eine darunter liegende Titerplatte berührt und hierbei beschädigt werden könnte. Zur seitlichen Fixierung gestapelter Titerplatten weist die mit den Rahmenteilern 24 gegenüberliegende Seite, d. h. die Oberseite der Titerplatten eine geringere Breite auf, so dass beim Aufeinanderstapeln die einzelnen Titerplatten ineinander rutschen. Um ein Berühren der Glasplatte 12 zu vermeiden, sind zusätzlich zu den Ansätzen 26, zwischen denen die Glasplatte 12 liegt, Ansätze 28 vorgesehen. Bei aufeinander gestapelten Titerplatten liegt die benachbarte Titerplatte jeweils auf den Oberseiten der Ansätze 26 und 28 auf.

Der sich über die gesamte Länge der Trägerplatte 10 erstreckende Trägerkern 14 ist nicht vollständig mit Kunststoff umspritzt, sondern weist an beiden Endbereichen jeweils eine Kontaktfläche 30 auf. Über die Kontaktfläche 30 kann in die Metallplatte 14 Wärme zur Erwärmung der in den Ausnehmungen 16 befindlichen Proben eingeleitet werden. Zur Lagefixierung der

- 13 -

Titerplatte in einer Vorrichtung sind in den Kontaktflächen 30 zusätzlich Ausrichtbohrungen 32 vorgesehen.

Ferner weist die Trägerplatte 10 im Bereich der Ausnehmungen 16 Homogenisierungsausnehmungen 34 auf. Die Homogenisierungsausnehmungen 34 sind zwischen den Ausnehmungen 16 derart angeordnet, dass jede Ausnehmung 16 zu mindestens einer Homogenisierungsausnehmung 34 benachbart ist. Die Homogenisierungsausnehmungen 34 erstrecken sich nicht durch die gesamte Trägerplatte. Dies bedeutet, dass die Metallplatte keine korrespondierenden Öffnungen aufweist (Fig. 2). Den in Fig. 1 dargestellten Homogenisierungsausnehmungen 34 ist jeweils eine weitere Homogenisierungsausnehmung 34 gegenüberliegend zugeordnet. Die Homogenisierungsausnehmungen 34 dienen insbesondere bei der Erwärmung der Titerplatte zum Ausgleich von Ausdehnungen des Kunststoffes der Trägerplatte. Ferner kann an diesen Stellen die Trägerplatte mittels Auswerfer aus dem Spritzgusswerkzeug ausgeworfen werden, wobei das Auswerfen auch durch Zurückziehen der Auswerfer erfolgen kann. Ferner dienen die Auswerfer zur Stabilisierung des Kerns in der Spritzgussform.

Zusätzlich weist die Metallplatte 14 seitlich neben dem Bereich, an dem die Ausnehmungen 16 bzw. die korrespondierenden Öffnungen 18 vorgesehen sind Öffnungen auf, die beim Umspritzen der Metallplatte 10 vollständig mit Kunststoff gefüllt werden. Diese Öffnungen dienen zur formschlüssigen Fixierung der Kunststoffhülle an der Metallplatte 14.

Ferner kann die Metallplatte 14 Haltebohrungen aufweisen. Hierbei handelt es sich um Sackbohrungen oder

- 14 -

Durchgangsbohrungen. Da beim Umspritzen der Metallplatte 14 Kunststoff in die Haltebohrungen eindringt, entsteht eine formschlüssige Verbindung zwischen der Metallplatte und dem Kunststoff. Eine formschlüssige Verbindung kann auch durch das Vorsehen von Prägungen oder anderen Vertiefungen in der Metallplatte 14 erfolgen. Ebenso kann die Metallplatte Ansätze aufweisen, die sodann von Kunststoff umspritzt sind. Diese bilden ebenfalls eine formschlüssige Verbindung zwischen der Metallplatte und dem Kunststoff. Zusätzlich oder anstelle der Haltebohrungen kann die Oberfläche der Metallplatte 14 aufgeraut werden. Hierdurch entsteht eine bessere Verbindung zwischen dem Kunststoff und der Metallplatte 14.

Fig. 3 illustriert in schematischer Perspektivansicht eine Chipstruktur. Auf dem Probenträger sind verschiedene Kompartimentstrukturen und Zusatzeinrichtungen gezeigt, die anwendungsabhängig einzeln oder simultan vorgesehen sein können. Die Chipstruktur umfasst das Bodenteil bzw. den Rahmen 40 und den Probenträger 42.

Das Bodenteil 40 ist beispielsweise eine ebene Glasplatte mit einer Dicke entsprechend der Stärke von Deckgläsern zum Einsatz in der Mikroskopie (rund 150 μm). Das Bodenteil 40 kann auch durch einen beliebigen anderen Körper mit einer im Wesentlichen glatten, ebenen oder gekrümmten Oberfläche gebildet werden. Vorzugsweise besitzt das Bodenteil eine im Wesentlichen glatte, ebene Oberfläche.

Der	Probenträger	42	umfasst	beispielsweise	eine
Kompartimentschicht	44	mit	Kompartimentstrukturen.	Die	
Kompartimentschicht	44	besteht	vorzugsweise	aus	

- 15 -

Silikonkautschuk. An einer oder mehreren Seiten der Kompartimentschicht können eine Lasche 46 zum Abziehen des Probenträgers 42 vom Bodenteil 40 und/oder Justiermarkierungen 47 zum Positionieren des Probenträgers 42 relativ zu einer Mess- oder Probenbeschickungseinrichtung vorgesehen sein. Die Justiermarkierungen 47 sind beispielsweise punkt- oder kreuzförmige Ausnehmungen in der Oberfläche des Probenträgers 42, die ggf. mit einer zusätzlichen Markierungssubstanz (z.B. Fluoreszenzfarbstoff) versehen sind. Die Justiermarkierungen besitzen charakteristische Dimensionen, die erheblich geringer als die Dimensionen der Kompartimentstrukturen sein können.

Der Probenträger 42 weist entsprechend der anhand der Fign. 1-2 beschriebenen Titerplatte erfindungsgemäß einen Kern aus höherschmelzendem Material auf.

Die Kompartimentstrukturen umfassen im Einzelnen geschlossene Probenreservoirs 48 in Form durchgehender Löcher 50 oder in der Oberfläche des Probenträgers abgesenkter Vertiefungen (Durchmesser z.B. rund 200 μm bis 1,5 mm) oder in der Schichtebene des Probenträgers verlaufende gerade, gekrümmte oder sich verzweigende Kanäle 54. Das Bezugszeichen 56 verweist auf so genannte Vorratstöpfe, die wie die Probenreservoirs 48 zur Probenaufnahme und -abgabe, allerdings mit größeren Volumina, ausgelegt sind.

Die Manipulations- und Untersuchungseinrichtungen umfassen beispielsweise eine Fluidleitung in Form mindestens einer Kapillare 54, mindestens einer Elektrode 62 und/oder mindestens eines Sensors 64, die in der Schichtebene des Probenträgers 42, an den Wänden der Kompartimentstrukturen oder in den

Kompartimentstrukturen angeordnet sind. Die Kapillare 54 kann beispielsweise mit einem Proben- oder Reagenzienzufuhrsystem (nicht dargestellt) verbunden sein. Sie wird während der Herstellung des Probenträgers 42 (s.u.) in diesen eingebettet oder nachträglich in den Probenträger 42 eingestochen. Die Elektroden sind so aufgebaut, wie es an sich aus der Mikrosystemtechnik von Mikroelektroden für elektroosmotische Pumpvorgänge, Manipulationen an Partikeln unter Ausnutzung negativer Dielektrophorese oder Partikelbearbeitungen, wie z.B. Elektroporation an biologischen Zellen, bekannt ist. Die Elektroden bzw. ihre Zuleitungen werden vorzugsweise während der Herstellung des Probenträgers 42 in diesen eingebettet bzw. auf dessen inneren Oberflächen (Wände der Kompartimente) angeordnet.

Fig. 4 zeigt eine Kanalstruktur mit mehreren Kanälen 66a-66c, die an einem Mischungskreuz 68 verbunden sind. An den Kanalenden befinden sich jeweils Vorratstöpfe 72a-72d. Das Bezugszeichen 70 weist auf eine Verengungsstelle. Die Verengungsstelle 70 kann strömungsmechanisch durch Barrieren (ausgewölbte Kanalwand) oder auch elektrisch durch elektrische Feldbarrieren gebildet werden, beispielsweise um die Fluidströmung vor diesem Bereich zu verzögern und dort Messungen an suspendierten Partikeln in der Fluidströmung durchzuführen.

Eine Abwandlung ist in Fig. 5 gezeigt. Zwei Teilkanäle 66a, 66b verbinden sich in einem gemeinsamen Kanal 66c. Diese Struktur dient dem Vermischen von zwei Fluidströmen in einen einzigen Fluidstrom. Der Winkel α zwischen den Teilkanälen 66a, 66b ist

- 17 -

anwendungsabhängig zur Erzielung eines gleichförmigen Strömens an dem Mischungspunkt 66d eingestellt.

Eine weitere Abwandlung von Strukturen zum Vermischen der Fluidströmungen ist in Fig. 6 als Doppelkreuzanordnung mit mehreren Teilkanälen illustriert, die in zwei Mischungspunkte 66d münden. Die Mäanderform 66f gemäß Fig. 7 dient der Schaffung einer besonders langen Messstrecke. Zwischen den Vorratstöpfen 72a-72d einerseits und dem Vorratstopf 72d erstreckt sich ein langer, gewundener Kanal in einem Flächenbereich, der beispielsweise ein Target zur Beleuchtung für Fluoreszenzmessungen bildet.

Die als Beispiel der dargestellten Chipstrukturen sowie der in Fig. 3 dargestellte Chip weisen entsprechend der nach den Fign. 1 und 2 beschriebenen Titerplatte erfindungsgemäß ebenfalls einen Metallkern bzw. einen Kern aus höherschmelzendem Material auf. Dieser hat wie bei den Titerplatten den Effekt, dass das Auftreten von Schrumpfungen verringert ist. In Fig. 3 weist somit der Probenträger 42 einen nicht dargestellten Kern aus Metall oder höherschmelzendem Material auf. Der Metallkern ist in diesem Fall vollständig von Kunststoff umspritzt.

- 18 -

ANSPRÜCHE

1. Probenträger zur Aufnahme von biologischen und/oder chemischen Proben, mit

einer mehrere Ausnehmungen (16,54) aufweisenden flachen Trägerplatte (10,42) aus Kunststoff,

dadurch gekennzeichnet,

dass in die Trägerplatte (10,42) ein die Ausnehmungen (16) umgebender Trägerkern (14) aus höherschmelzendem Material eingebettet ist.
2. Probenträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausnehmungen (16,54) der Trägerplatte (10,42) von dem Trägerkern (14) umgeben sind.
3. Probenträger nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerkern (14) eine Metallplatte mit zu den Ausnehmungen (16,54) korrespondierenden Öffnungen (18) ist.
4. Probenträger nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnungen (18) des Trägerkerns (14) geringfügig größere Abmessungen als die Ausnehmungen (16,54) der Trägerplatte (10,42) aufweisen, so dass die Wandstärke der Ausnehmungen 0,1 - 0,7 mm, vorzugsweise 0,2 - 0,5 mm, beträgt.

- 19 -

5. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerkern (14) mindestens eine freiliegende Kontaktfläche (30) aufweist.
6. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Probenträger als Titerplatte ausgebildet ist, wobei die Ausnehmungen (16) in der Trägerplatte (10) durchgehend sind und eine die Ausnehmungen (16) verschließende Bodenplatte (12) vorgesehen ist.
7. Probenträger nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerplatte (10) und die Bodenplatte (12) einstückig ist.
8. Probenträger nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerplatte (10) auf der Seite der Bodenplatte (12) Abstandshalter aufweist.
9. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Probenträger als Chip (42) ausgebildet ist, wobei die Ausnehmungen (54) vorzugsweise als Kanäle (66a-66c) ausgebildet sind.
10. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerplatte (10,42) zwischen den Ausnehmungen (16,54) Homogenisierungsausnehmungen (34) aufweist.
11. Probenträger nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerkern (14) mehrere parallel

- 20 -

zueinander angeordnete Platten, insbesondere Metallplatten aufweist.

12. Probenträger nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Platten als Sandwichstruktur in der Trägerplatte (10,42) angeordnet sind.
13. Verfahren zur Herstellung eines Probenträgers nach einem der Ansprüche 1 - 12 mit dem Schritt:

Umspritzen des Trägerkerns (14) mit Kunststoff zur Herstellung der Trägerplatte (10,42) mit eingebettetem Trägerkern (14).
14. Verfahren nach Anspruch 13, bei welchem der Trägerkern (14) vor dem Umspritzen in eine Spritzgußform eingelegt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, bei welchem zur Herstellung einer Titerplatte die Bodenplatte insbesondere durch Aufkleben oder Aufschweißen an der Trägerplatte (10) befestigt wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 - 15, bei welchem die Öffnungen (18) in dem Trägerkern (14) durch Stanzen hergestellt werden.

- 1/4 -

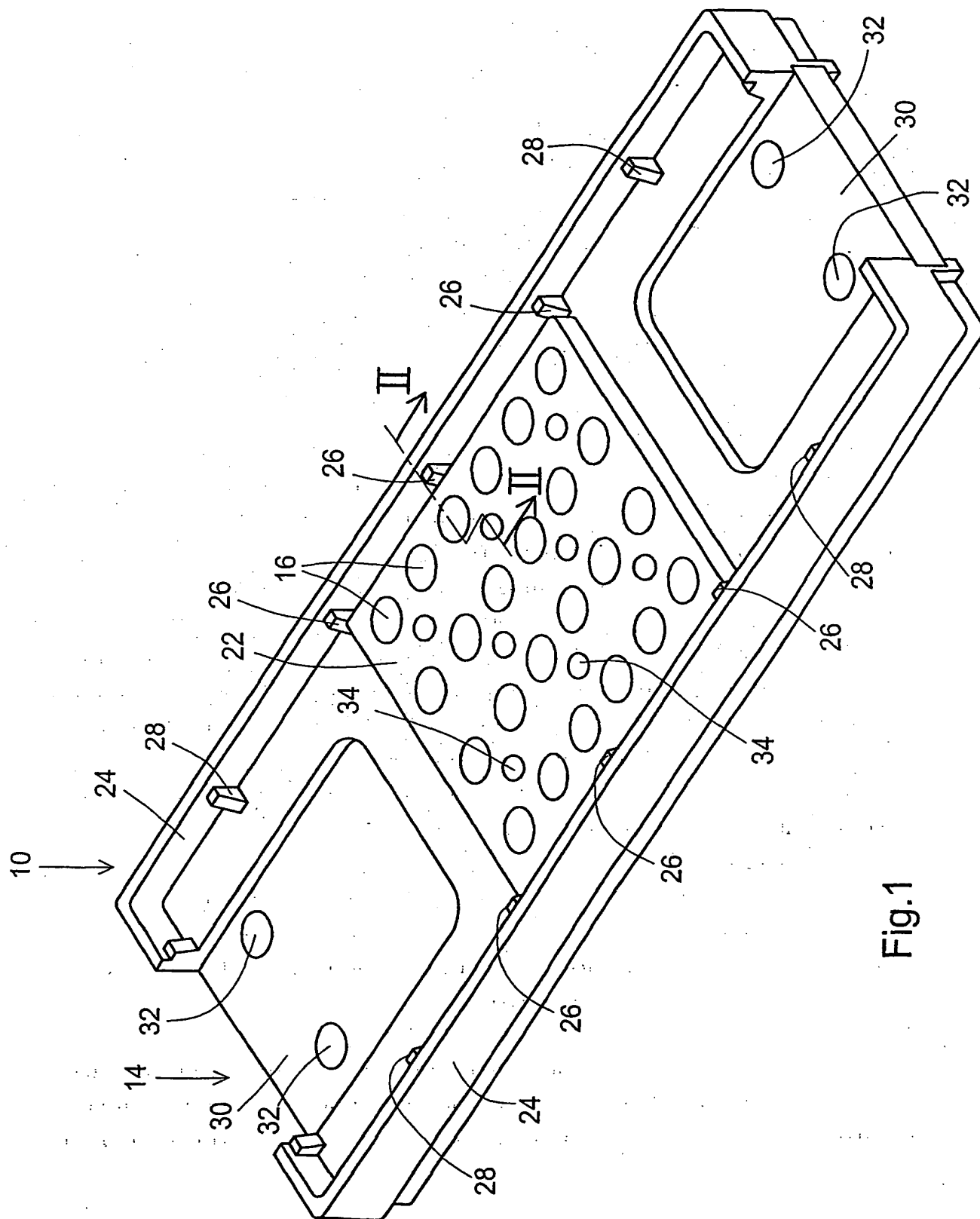


Fig. 1

- 2/4 -

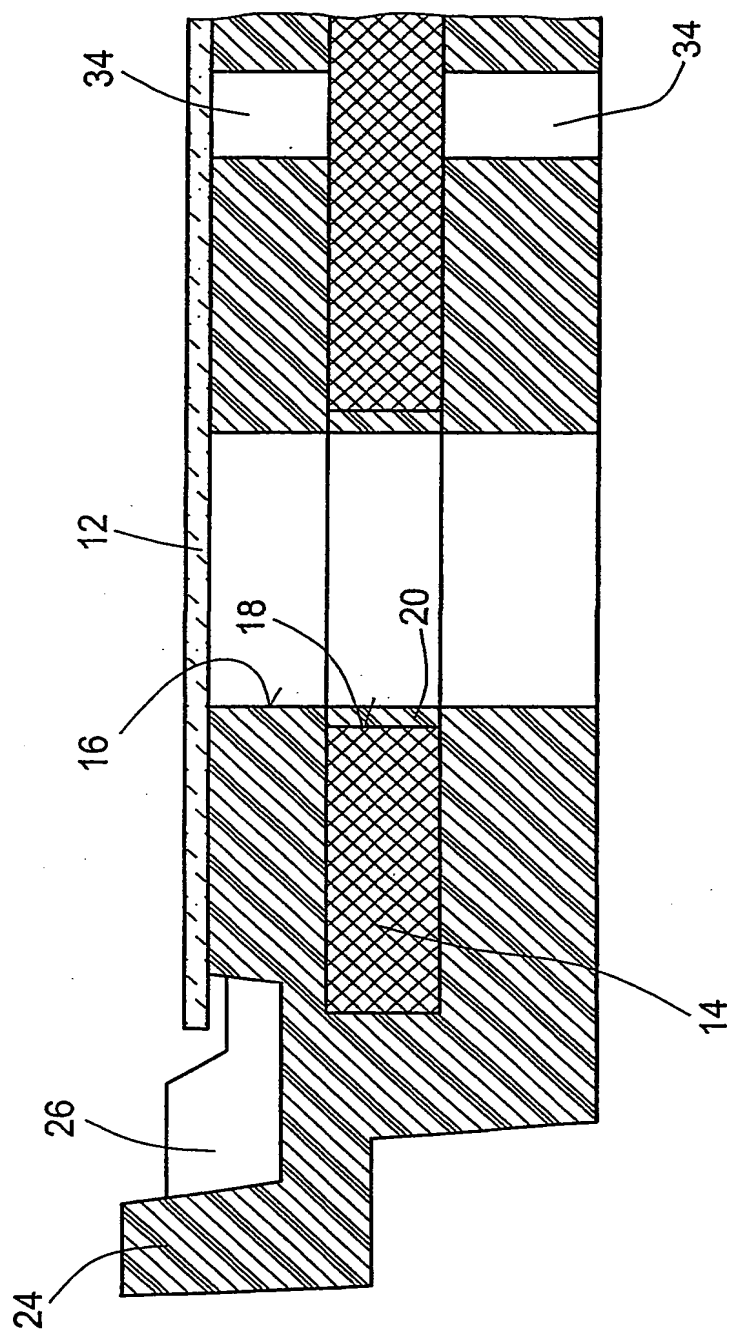


Fig.2

- 3/4 -

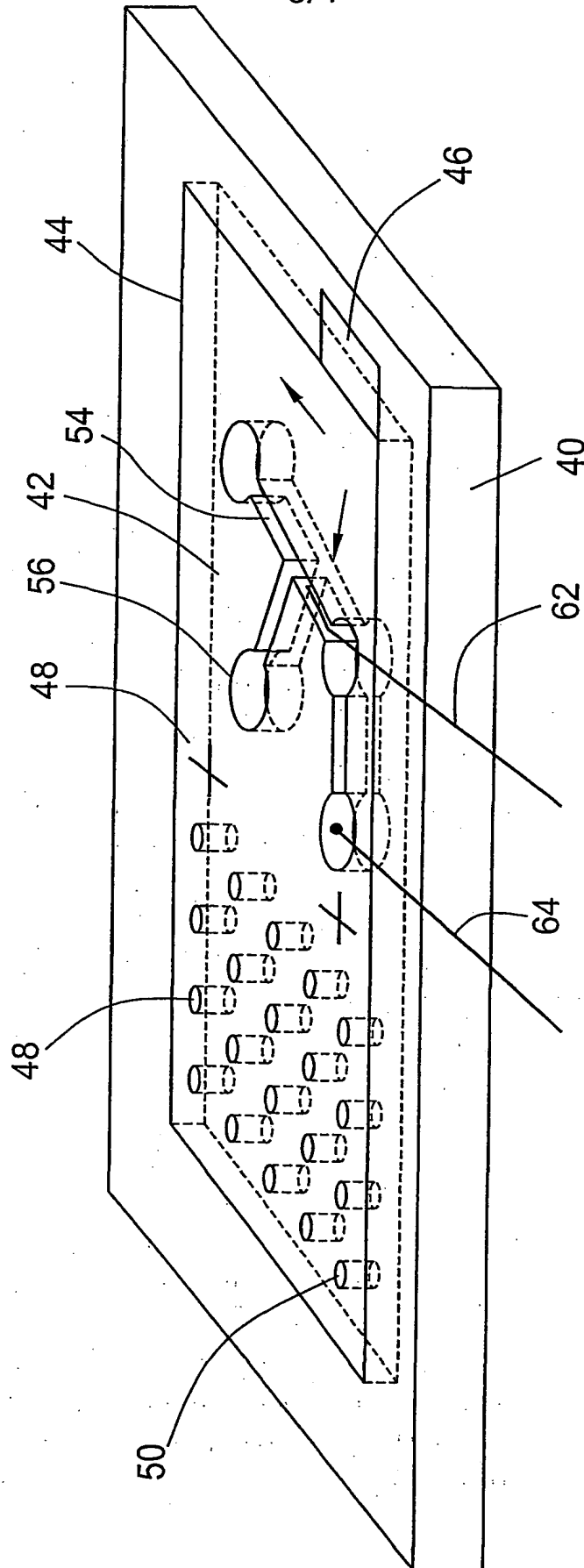


Fig. 3

- 4/4 -

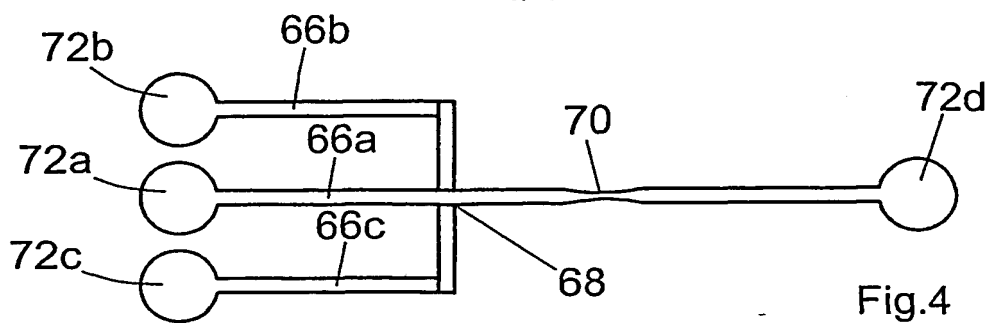


Fig. 4

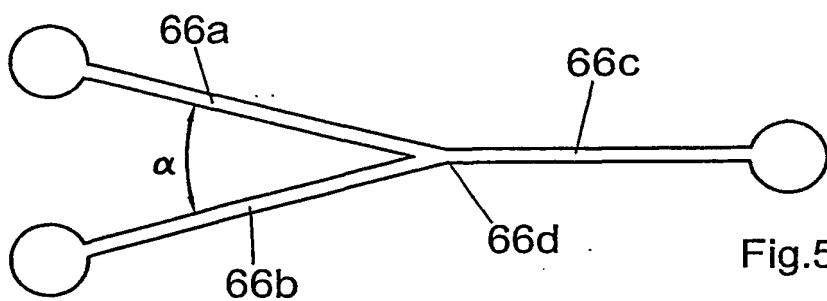


Fig. 5

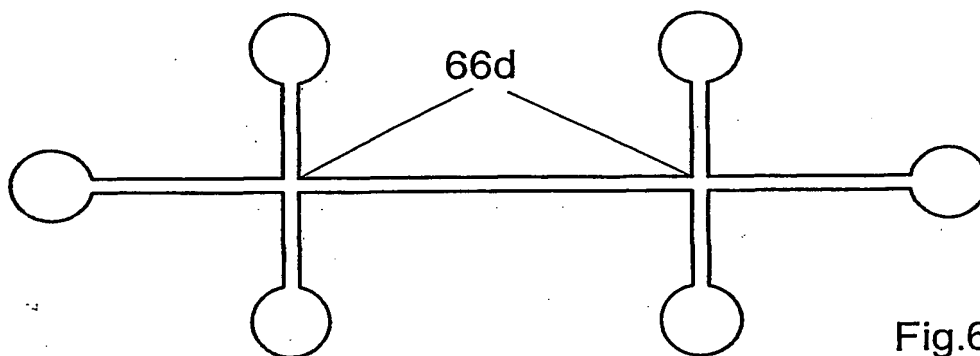


Fig. 6

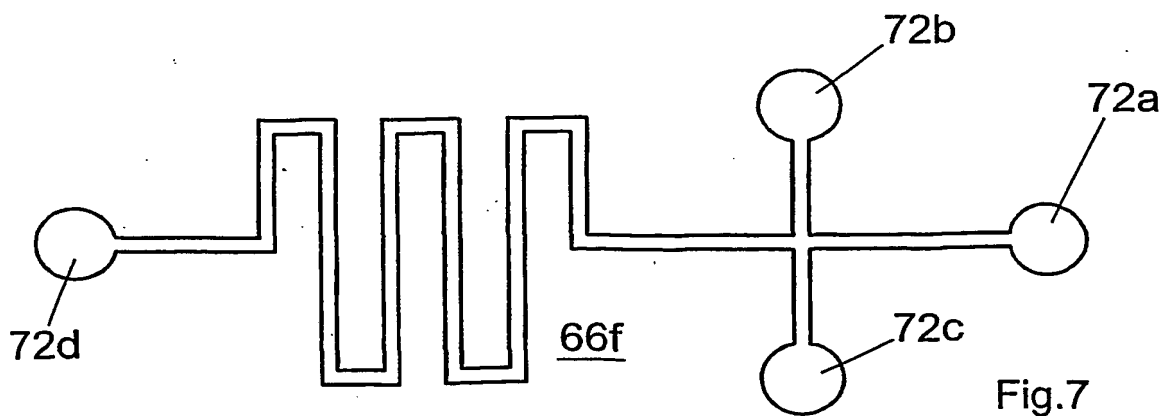


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No

PCT/EP 01/06327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L G01N B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 08, 29 September 1995 (1995-09-29) & JP 07 125739 A (KEIICHI KATO;OTHERS: 01), 16 May 1995 (1995-05-16) abstract figures 5,7,8	1-3,6,9, 13,14
Y	DE 197 12 484 A (GREINER GMBH) 1 October 1998 (1998-10-01) column 1, line 15 -column 1, line 32 column 3, line 7 -column 3, line 36 column 3, line 44 -column 3, line 53 column 4, line 22 -column 4, line 58 column 5, line 31 -column 6, line 38 figures 1-7 -/-	1-3,6, 13,14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 October 2001

Date of mailing of the international search report

26/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 01/06327

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 19717 A (SHEA LAURENCE R ;ACLARA BIOSCIENCES INC (US); BJORNSON TORLEIF OVE) 22 April 1999 (1999-04-22) page 25, line 1 -page 26, line 14 figures 8,11	9
P,A	DE 199 48 087 A (EVOTEC BIOSYSTEMS AG) 3 May 2001 (2001-05-03) column 6, line 60 -column 9, line 17 column 11, line 3 -column 11, line 11 column 11, line 40 -column 12, line 19 figures 1-10	1,6,7,9
A	EP 0 844 025 A (WALLAC OY ;PORVAIR PLC (GB)) 27 May 1998 (1998-05-27) page 3, line 24 -page 3, line 28 page 4, line 5 -page 4, line 24 page 7, line 19 -page 7, line 57 figures 1-8	1,2,13,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/06327

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 07125739	A	16-05-1995	WO	9626008 A1	29-08-1996
DE 19712484	A	01-10-1998	DE	19712484 A1	01-10-1998
			WO	9842442 A1	01-10-1998
			EP	0968057 A1	05-01-2000
			JP	2000513819 T	17-10-2000
WO 9919717	A	22-04-1999	AU	1517999 A	03-05-1999
			EP	1032824 A1	06-09-2000
			WO	9919717 A1	22-04-1999
DE 19948087	A	03-05-2001	DE	19948087 A1	03-05-2001
			WO	0124933 A1	12-04-2001
EP 0844025	A	27-05-1998	GB	2319836 A	03-06-1998
			EP	0844025 A2	27-05-1998
			JP	10221243 A	21-08-1998
			US	6051191 A	18-04-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06327

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01L3/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B01L G01N B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 08, 29. September 1995 (1995-09-29) & JP 07 125739 A (KEIICHI KATO;OTHERS: 01), 16. Mai 1995 (1995-05-16) Zusammenfassung Abbildungen 5,7,8	1-3,6,9, 13,14
Y	DE 197 12 484 A (GREINER GMBH) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) Spalte 1, Zeile 15 -Spalte 1, Zeile 32 Spalte 3, Zeile 7 -Spalte 3, Zeile 36 Spalte 3, Zeile 44 -Spalte 3, Zeile 53 Spalte 4, Zeile 22 -Spalte 4, Zeile 58 Spalte 5, Zeile 31 -Spalte 6, Zeile 38 Abbildungen 1-7	1-3,6, 13,14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Oktober 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/10/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Koch, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06327

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 19717 A (SHEA LAURENCE R ; ACLARA BIOSCIENCES INC (US); BJORNSON TORLEIF OVE) 22. April 1999 (1999-04-22) Seite 25, Zeile 1 -Seite 26, Zeile 14 Abbildungen 8,11	9
P,A	DE 199 48 087 A (EVOTEC BIOSYSTEMS AG) 3. Mai 2001 (2001-05-03) Spalte 6, Zeile 60 -Spalte 9, Zeile 17 Spalte 11, Zeile 3 -Spalte 11, Zeile 11 Spalte 11, Zeile 40 -Spalte 12, Zeile 19 Abbildungen 1-10	1,6,7,9
A	EP 0 844 025 A (WALLAC OY ; PORVAIR PLC (GB)) 27. Mai 1998 (1998-05-27) Seite 3, Zeile 24 -Seite 3, Zeile 28 Seite 4, Zeile 5 -Seite 4, Zeile 24 Seite 7, Zeile 19 -Seite 7, Zeile 57 Abbildungen 1-8	1,2,13,14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06327

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 07125739	A	16-05-1995	WO	9626008 A1	29-08-1996
DE 19712484	A	01-10-1998	DE	19712484 A1	01-10-1998
			WO	9842442 A1	01-10-1998
			EP	0968057 A1	05-01-2000
			JP	2000513819 T	17-10-2000
WO 9919717	A	22-04-1999	AU	1517999 A	03-05-1999
			EP	1032824 A1	06-09-2000
			WO	9919717 A1	22-04-1999
DE 19948087	A	03-05-2001	DE	19948087 A1	03-05-2001
			WO	0124933 A1	12-04-2001
EP 0844025	A	27-05-1998	GB	2319836 A	03-06-1998
			EP	0844025 A2	27-05-1998
			JP	10221243 A	21-08-1998
			US	6051191 A	18-04-2000